

УДК 616.13-004.6-092:577.12

https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21

ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

©**Чаулин А. М.**, ORCID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-код: 1107-0875, Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, alekseymichailovich22976@gmail.com

©**Григорьева Ю. В.**, ORCID: 0000-0002-7228-1003, SPIN-код: 6033-0205, канд. мед. наук, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, histology@bk.ru

INFLAMMATION IN ATHEROSCLEROSIS: FROM THEORY TO PRACTICE

©**Chaulin A.**, ORCID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-code: 1107-0875, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara State Medical University, Samara, Russia, alekseymichailovich22976@gmail.com

©**Grigoryeva Ju.**, ORCID: 0000-0002-7228-1003, SPIN-code: 6033-0205, M.D., Samara State Medical University, Samara, Russia, histology@bk.ru

Аннотация. Воспаление вызывает образование, прогрессирование и разрыв атеросклеротических бляшек, являющихся неотъемлемой составляющей сердечно-сосудистых заболеваний. В патогенез атеросклеротического воспаления вовлечены многочисленные компоненты. Экспериментальные исследования показали, что воспалительная субпопуляция моноцитов / макрофагов преимущественно накапливается в атеросклеротической бляшке и продуцирует провоспалительные цитокины, которые усиливают атерогенез. Т-лимфоциты могут способствовать воспалительным процессам, которые способствуют тромбозу, за счет стимуляции выработки протеиназ, разрушающих коллаген, и мощного прокоагулянтного вещества — тканевого фактора. Многие исследовательские данные связывают ожирение, воспаление и факторы риска атеросклероза, что вызывает растущую клиническую озабоченность, учитывая рост распространенности ожирения во всем мире. Модуляторы воспаления, происходящие из висцеральной жировой ткани, вызывают выработку в печени реагентов острой фазы, участвующих в тромбообразовании. Дополнительно, уровни С-реактивного белка повышаются с увеличением уровня висцеральной жировой ткани. Жировая ткань мышей с ожирением содержит повышенное количество макрофагов и Т-лимфоцитов, повышенную активацию Т-лимфоцитов и повышенную экспрессию интерферона-гамма. Установлено, что дефицит интерферона-гамма у мышей снижает выработку воспалительных цитокинов и накопление воспалительных клеток в жировой ткани. Другая серия экспериментов на мышах *in vitro* и *in vivo* подтвердила, что адипонектин, адипоцитокин, уровни которого в плазме крови падают с ожирением, действует как эндогенный противовоспалительный модулятор как врожденного, так и приобретенного иммунитета при атерогенезе. Таким образом, накопление экспериментальных данных подтверждает ключевую роль воспаления как связующего звена между факторами риска атеросклероза и биологией, лежащей в основе осложнений этого заболевания. В крупном клиническом исследовании JUPITER подтверждается клиническая полезность оценки воспалительного статуса при проведении терапевтических мероприятий по ограничению сердечно-сосудистых событий. Тем самым, знание патогенетических механизмов, лежащих в основе атеросклеротического воспаления несет в себе не только

теоретическую ценность, но и может использоваться на практике при оценке риска и назначении терапии.

Abstract. Inflammation causes the formation, progression, and rupture of atherosclerotic plaques, which are an integral part of cardiovascular diseases. Numerous components are involved in the pathogenesis of atherosclerotic inflammation. Experimental studies have shown that the inflammatory subpopulation of monocytes / macrophages mainly accumulates in the atherosclerotic plaque and produces Pro-inflammatory cytokines that enhance atherogenesis. T-lymphocytes can contribute to the inflammatory processes that contribute to thrombosis by stimulating the production of collagen-destroying proteinases and a powerful procoagulant substance, tissue factor. Many research data link obesity, inflammation, and risk factors for atherosclerosis, which is a growing clinical concern given the increasing prevalence of obesity worldwide. Modulators of inflammation originating from visceral adipose tissue cause the liver to produce acute phase reagents involved in thrombosis. Additionally, levels of C-reactive protein increase with increasing levels of visceral adipose tissue. The adipose tissue of obese mice contains an increased number of macrophages and T-lymphocytes, increased activation of T-lymphocytes, and increased expression of interferon-gamma. It was found that interferon-gamma deficiency in mice reduces the production of inflammatory cytokines and the accumulation of inflammatory cells in adipose tissue. Another series of experiments on mice in vitro and in vivo confirmed that adiponectin, an adipocytokine whose plasma levels drop with obesity, acts as an endogenous anti-inflammatory modulator of both innate and acquired immunity in atherogenesis. Thus, the accumulation of experimental data confirms the key role of inflammation as a link between risk factors for atherosclerosis and the biology underlying the complications of this disease. A large Jupiter clinical trial confirms the clinical utility of assessing inflammatory status in therapeutic interventions to limit cardiovascular events. Thus, knowledge of the pathogenetic mechanisms underlying atherosclerotic inflammation is not only of theoretical value, but can also be used in practice when assessing the risk and prescribing therapy.

Ключевые слова: атеросклероз, тромбоз, атеросклеротическая бляшка, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, патогенез, моноциты, макрофаги, жировая ткань, ожирение, цитокины, адипонектин, исследование JUPITER.

Keywords: atherosclerosis, thrombosis, atherosclerotic plaque, cardiovascular diseases, inflammation, pathogenesis, monocytes, macrophages, adipose tissue, obesity, cytokines, adiponectin, JUPITER study.

Введение

Изучение патогенеза атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поиск новых биомаркеров и мишеней для терапевтического воздействия остается одним из приоритетных научно-исследовательских направлений, поскольку они являются одними из ведущих нозологий в структуре смертности населения [1–7]. В патогенезе атеросклероза принимают участие многочисленные механизмы, среди которых наиболее значимый вклад вносят: нарушение обмена липидов, эндотелиальная дисфункция и воспаление [7–11].

За последние несколько лет понимание важности воспаления на всех стадиях атеросклероза, от его возникновения до прогрессирования и окончательного осложнения в виде тромбоза сосудов, значительно возросло. Исследователи больше не рассматривают

атеросклероз просто как болезнь накопления холестерина, которая закупоривает артерии [1–2, 7, 12]. Терапевтические цели теперь выходят за рамки устранения стенозов, ограничивающих кровотоки, с помощью инвазивных процедур реваскуляризации. Большая часть опасности атеросклеротической бляшки заключается в ее тромбогенном потенциале, а не только в степени стеноза, который она вызывает. Воспалительные процессы управляют многими аспектами биологии атеросклеротических бляшек, которые определяют их клиническую судьбу [12–15]. В нормальных условиях эндотелиальные клетки артериальной стенки сопротивляются адгезии и агрегации лейкоцитов и способствуют фибринолизу. При активации такими стимулами, как гипертония, курение, нездоровое питание, ожирение, инсулинорезистентность или воспаление, эндотелиальные клетки экспрессируют ряд молекул адгезии, которые избирательно рекрутируют различные классы лейкоцитов [7]. Моноциты крови, наиболее многочисленные из воспалительных клеток, населяющих бляшки, прилипают к дисфункциональной эндотелиальной поверхности, связываясь с молекулами адгезии лейкоцитов, не экспрессируемыми нормальными эндотелиальными клетками, но индуцируемыми медиаторами, связанными с факторами риска, такими как провоспалительные цитокины, ангиотензин II и окисленные липопротеины, в том числе липопротеины низкой плотности [7]. Как только моноциты прилипают к активированному эндотелию, провоспалительные белки, известные как хемокины, обеспечивают хемотаксический стимул, который побуждает их проникать в интиму. Внутри интимы моноциты созревают в макрофаги, которые экспрессируют рецепторы-мусорщики (англ. scavenger receptor), позволяющие им поглощать модифицированные частицы липопротеинов [7, 14]. Цитоплазма наполняется липидными частицами, придавая макрофагам типичный микроскопический вид пенистых клеток, всегда обнаруживаемых в очагах атеросклеротических поражений. Макрофаги пролиферируют в интиме, поддерживая и усиливая воспалительный процесс, высвобождая несколько факторов роста и цитокинов, включая ферменты, которые могут разрушать артериальный внеклеточный матрикс, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и прокоагулянтный тканевой фактор (ТФ) [7, 12–15]. Примеры специфических медиаторов, участвующих в инициации формирования атеросклеротических бляшек, включают молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) [16–17], хемоаттрактантный цитокин – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), который взаимодействует с моноцитарным хемокиновым рецептором CCR2, вызывая рекрутирование моноцитов в эндотелий артерий и облегчая их проникновения между эндотелиальными клетками путем диапедеза [18–19]. Один из ключевых медиаторов созревания моноцитов в макрофаги в пределах интимы, так называемый макрофагальный колониестимулирующий фактор, увеличивается при экспериментальных (на животных моделях атеросклероза) [11] и человеческих атеросклеротических поражениях и может индуцировать экспрессию рецепторов-мусорщиков [20–21].

Моноциты и их гетерогенность при атеросклерозе

Подобно эндотелиальным клеткам и гладкомышечным клеткам, моноциты/макрофаги проявляют гетерогенность, распадаясь на 2 различных подмножества [22–23]. Мыши с нормальным уровнем холестерина в крови имеют примерно равное число циркулирующих моноцитов, учитывая низкий или высокий уровень маркера Ly-6C. Когда мышей содержали на рационе с высоким содержанием жиров, у аполипопротеина-Е-дефицитных (apoE^{-/-}) мышей отмечалось значимое увеличение моноцитов с высокими уровнями этого маркера (Ly-6C^{hi}), но без изменения числа моноцитов с низким уровнем Ly-6C (Ly-6C^{lo}). Моноциты Ly-

6C^{hi} преимущественно прикрепляются к активированному эндотелию, накапливаются в атеросклеротических бляшках и затем быстро превращаются в макрофаги [23–24]. По сравнению с клетками Ly-6C^{lo} моноциты Ly-6C^{hi} обладают повышенными провоспалительными свойствами, продуцируя более высокие уровни провоспалительных цитокинов, миелопероксидазы и некоторых протеиназ. Исследователи G. An et al продемонстрировали, что моноциты Ly-6C^{hi} продуцируют более высокие уровни гликопротеинового лиганда Р-селектина 1 (PSGL-1), чем моноциты Ly-6C^{lo}, что способствует их адгезии к активированному эндотелию и проникновению в интиму сосудов [25]. Хотя человеческие моноциты не экспрессируют Ly-6C, данные того же исследования показывают, что высокая экспрессия PSGL-1 может идентифицировать провоспалительную популяцию моноцитов у человека. В совокупности эти исследования подтверждают особую роль провоспалительных моноцитов в воспалительном процессе, происходящем в атеросклеротических бляшках.

Помимо макрофагов, прототипических клеток врожденного иммунитета, атероматозные поражения содержат небольшую популяцию Т-лимфоцитов. Хотя лейкоциты в бляшке численно составляют меньшинство, эти главные клетки адаптивного иммунного ответа, по-видимому, играют решающую регуляторную роль, инструктируя более обильные моноцитарные эффекторы врожденного иммунного ответа. Таким образом, отношение Т-клеток к мононуклеарным фагоцитам может быть подобно дирижеру оркестра или генералу армии [26]. Т-клетки в бляшке также демонстрируют неоднородность функций. Некоторые подмножества, по-видимому, являются провоспалительными (например, Th1-клетки), в то время как другие имеют тенденцию приглушать воспаление (например, Treg и Th2-клетки). Предполагаемые антигены, активирующие Т-клетки бляшки, и регуляция баланса между подмножествами Т-клеток остаются областями активного исследования [26–30]. Что касается В-лимфоцитов, ключевых клеток гуморального звена адаптивного иммунного ответа, по-видимому, они оказывают чистый ингибирующий эффект на атерогенез, свойство, изучаемое при разработке вакцин для смягчения атеросклероза [31].

Воспаление и тромбоз

Разрыв фиброзного колпачка атеросклеротической бляшки и последующий тромбоз приводят в большинстве случаев к фатальному инфаркту миокарда (ИМ) [32–33]. Воспаление регулирует хрупкость фиброзного колпачка, а также тромбогенный потенциал бляшки [7, 12–15]. Помимо макрофагов, Т-лимфоциты играют важную роль в воспалительном процессе, приводящем к тромбозу. Т-лимфоциты проникают в интиму путем связывания с VCAM-1 и в ответ на интерферон- γ (ИФН- γ)-индуцибельные хемокиновые лиганды (CXCLs), ИФН- γ -индуцибельный белок-10 (IP-10), монокин, индуцируемый ИФН- γ (MIG), ИФН- γ -индуцибельный Т-клеточный α -хемоаттрактант (I-TAC) [34–36]. Эти хемокины связываются с рецептором хемокина CXCR3, экспрессирующимся на Т-лимфоцитах в бляшке. При активации в интиме Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины, в том числе лиганд CD40, CD154. Связывание CD40 и CD154 индуцирует продукцию внеклеточных матрикс-деградирующих матриксных металлопротеиназ и мощного прокоагулянта – ТФ [37–38]. ТФ инициирует каскад свертывания, увеличивая тромбогенность липидного ядра бляшки. Воспаление также влияет на метаболизм коллагена, ключевой молекулы внеклеточного матрикса, которая придает прочность и стабильность фиброзного колпачка. ИФН- γ , продуцируемый Т-лимфоцитами в бляшке, ингибирует выработку коллагена гладкомышечными клетками [39]. Т-лимфоциты

также способствуют деградации коллагена опосредованно за счет местной продукции цитокинов, включая CD40L, которые стимулируют выработку ММП соседними макрофагами. Таким образом, воспаление вносит свой вклад во все фазы атеросклероза, от его инициации до окончательного осложнения тромбоза, заканчивающегося ИМ.

Ожирение, воспаление и сосудистый риск

Эпидемия ожирения охватывает весь мир, особенно распространено в США, в которых примерно 65% взрослых имеют избыточный вес или страдают ожирением [40]. ожирение само по себе может повышать риск ССЗ и, безусловно, способствует развитию сахарного диабета (СД), состояния, осложненного повышенным риском как макрососудистых, так и микрососудистых заболеваний [41–42]. Новое понимание провоспалительной природы жировой ткани и ее связи с атеросклерозом позволяет по-новому взглянуть на механизмы этих важных ассоциаций [42–44].

Медиаторы воспаления в жировой ткани

В отличие от классических представлений, жировая ткань не только является депо для хранения жира, но и может служить своеобразной фабрикой по производству биологически активных молекул (адипоцитокинов), в том числе провоспалительных цитокинов [45]. В ряде исследований было установлено, что жировая ткань может вырабатывать многочисленные модуляторы воспаления (Таблица) [46].

Таблица.

СЕКРЕТИРУЕМЫЕ ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

<i>Провоспалительные факторы, синтезируемые жировой тканью</i>	<i>Состояние при ожирении</i>	<i>Комментарий</i>
Лептин	↑	Подавляет потребление пищи; ожирение характеризуется устойчивостью к лептину
Адипонектин	↓	Сенсибилизатор инсулина; противовоспалительное действие
Резистин	↑	Индукцирует резистентность к инсулину; у человека секретируется макрофагами
Ретинол-связывающий белок-4	↑	Может способствовать развитию резистентности к инсулину
Висфатин	↑	Инсулино-миметическая активность
Оментин	↓	Сенсибилизатор инсулина; вероятно, секретируется стромальными сосудистыми клетками и адипоцитами
Фактор некроза опухоли-альфа	↑	Индукцирует резистентность к инсулину
Интерлейкин-6	↑	Индукцирует резистентность к инсулину
Интерлейкин-1-бета	↑	Вместе с интерлейкином-6 являются прогностическими факторами риска сахарного диабета
Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1	↑	Индукцирует резистентность к инсулины и способствует инфильтрации стенки сосудов моноцитами/макрофагами
С-реактивный белок	↑	Белок острой фазы, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
Фактор торможения миграции макрофагов	↑	Провоспалительный медиатор
Ингибитор активаторы плазминогена-1	↑	Ингибитор фибринолиза, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Висцеральная жировая ткань, которая накапливается в брюшной полости, модулирует синтез провоспалительных цитокинов в печени, в частности интерлейкин-6 (ИЛ-6), вызывая усиление воспалительных реакций. Некоторые белки острой фазы явно участвуют в причинном пути тромбогенеза, образования и стабильности тромбов; например, фактор свертывания фибриноген и ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), который является важным ингибитором фибринолиза и повышает риск развития ССЗ [47–48]. Печень также синтезирует реагенты острой фазы, которые, также могут быть связаны с атеросклеротическим воспалением и могут использоваться в качестве полезных биомаркеров воспаления в лабораторной диагностике; например, С-реактивный белок (СРБ) или сывороточный амилоид-А [49]. Уровни этих маркеров в крови отражают общий воспалительный статус человека. Наряду с несколькими другими исследованиями, Квебекское сердечно-сосудистое исследование показало, что ожирение связано с системным воспалением, продемонстрировав связь между количеством висцеральной жировой ткани и уровнем СРБ [50]. То же исследование также показало, что уровень СРБ повышается по мере увеличения окружности талии.

Адаптивный иммунный ответ в жировой ткани

Ряд исследовательских данных подтверждают участие жировой ткани в формировании врожденного иммунитета [51–52]. Как и при атеросклерозе, Т-лимфоциты могут обеспечивать важный регуляторный вклад в врожденный иммунитет в виде провоспалительных Th1-цитокинов, таких как ИФН- γ , и Th2-цитокинов, таких как ИЛ-10, которые могут ограничивать воспаление [53–54]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали существенную роль CD8⁺ Т-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток в регуляции воспаления жировой ткани, что может служить подтверждением важности приобретенного звена иммунитета при ожирении [55–56]. Исследователи проверили гипотезу о том, что приобретенный иммунитет также участвует в развитии воспаления в жировой ткани [57]. В этом исследовании самцы мышей C57BL/6 потребляли стандартную диету с низким содержанием жиров до достижения ими 6-недельного возраста, а затем были переведены на диету с высоким содержанием жиров в течение 15 или 21 недели. Контрольная группа животных оставалась на низкожировой диете. Проточная цитометрия показала, что висцеральная жировая ткань у тучных мышей (опытной группы) содержала больше макрофагов, чем у худых мышей (контрольной группы). Висцеральная жировая ткань тучных мышей также содержала больше CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, чем у худых мышей ($p < 0,05$). Количественная иммуногистохимия дала аналогичные результаты. В дополнении к тому иммуногистохимическое исследование также выявило значительно большее количество клеток, экспрессирующих антиген I-A_b основного комплекса гистосовместимости II класса мыши в висцеральной жировой ткани у тучных мышей, чем в жировой ткани худых мышей [57].

Это открытие указывает на локальную активацию Т-лимфоцитов в жировой ткани тучных мышей. Экспрессия ИФН- γ в висцеральной жировой ткани у тучных мышей значительно повышалась по сравнению с худыми мышами ($p < 0,04$), что было продемонстрировано количественной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией, которая измеряла уровни ИФН- γ относительно мРНК глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [57]. Наличие Т-лимфоцитов и ИФН- γ в жировой ткани свидетельствует об активности хемоаттрактантов Т-лимфоцитов. Поэтому исследователи

провели анализ транскрипционного профилирования дифференцированных мышечных адипоцитов 3T3-L1, стимулированных ИФН- γ *in vitro*. Стимулированные ИФН- γ клетки имели повышенные уровни 5 семейств генов: тех, которые отвечают за метаболизм липидов, метаболизм глюкозы, метаболизм жирных кислот, воспалительные реакции и хемокины. В последствии ученые сосредоточились на хемокинах из-за их вклада в рекрутирование мононуклеарных воспалительных клеток, которые населяют жировую ткань и продуцируют цитокины, вызывающие острую фазу реакции в печени. Стимулированные ИФН- γ адипоциты демонстрировали значительно повышенную продукцию ряда хемокинов из семейств CC и CXC, а также хемокиновых рецепторов ($p < 0,05$). Увеличение экспрессии CXCR3 представляло особый интерес, поскольку этот хемокиновый рецептор избирательно связывает хемокины IP-10, MIG и I-TAC и экспрессируется только на активированных Т-лимфоцитах. Эти 3 хемокина значительно увеличились в стимулированных ИФН- γ клетках по сравнению с необработанными клетками ($p < 0,05$), что позволяет предположить, что ИФН- γ избирательно регулирует экспрессию воспалительных генов в адипоцитах. Предыдущие данные исследовательской группы показали, что CD4⁺ Т-лимфоциты, накапливающиеся в атеросклеротических бляшках человека, экспрессируют CXCR3 [34]. Инкубация перигонадной жировой ткани мышей с ИФН- γ значительно увеличивала секрецию IP-10 и MIG, подтверждая роль ИФН- γ в стимуляции экспрессии этих генов хемокинов [57].

Исследования на мышах дикого типа C57BL6 (WT) и с дефицитом ИФН- γ расширили эти результаты *in vitro in vivo* [57]. Мыши потребляли обычную пищу в течение 5 недель, а затем некоторые из мышей с дефицитом WT и ИФН- γ ($n=6$) были переведены на высокожирную диету, в то время как остальные мыши с дефицитом WT и ИФН- γ оставались на низкожирной диете в течение 15 недель, после чего ткани от всех мышей были собраны. В белой жировой ткани экспрессия как MCP-1, так и регулируемых при активации нормальных Т-клеток, экспрессируемых и секреторируемых (RANTES), значительно снизилась у мышей с дефицитом ИФН- γ на диете с высоким содержанием жиров по сравнению с мышами WT на диете с высоким содержанием жиров. Кривые толерантности к глюкозе показали, что дефицит ИФН- γ оказывает системное влияние на мышей, получавших высокожирную диету. В то время как ИФН- γ -дефицитных и WT мышей на диеты с низким содержанием жиров имели сходные толерантности к глюкозе кривые, ИФН- γ -дефицитных мышей на диету с высоким содержанием жиров имели больше толерантности к глюкозе, чем веса у мышей, которых кормили высоким содержанием жиров. Оценка содержания макрофагов в жировой ткани этих животных показала, что у мышей с высоким содержанием ИФН- γ -дефицитных жиров количество Mac-3-позитивных клеток было снижено по сравнению с мышами с высоким содержанием жира WT ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что дефицит ИФН- γ снижает уровень воспалительных цитокинов и накопление макрофагов в жировой ткани, а также улучшает толерантность к глюкозе у мышей *in vivo*. Это исследование подтверждает важную роль Т-лимфоцитов и ИФН- γ в регуляции воспалительного ответа, сопровождающего ожирение, и устанавливает новый механизм, с помощью которого медиаторы адаптивного иммунитета могут вносить вклад в метаболические осложнения при ожирении [57].

Адипонектин как модулятор адаптивного иммунитета

Жировая ткань вырабатывает ряд адипоцитокинов, среди которых наиболее распространенным является адипонектин [58–62]. Тучные мыши и люди имеют более низкие уровни плазмы адипонектина чем их более худощавые двойники [58, 63–64]. Y. Okamoto с

соавт. изучали противовоспалительное действие адипонектина, чтобы уточнить его роль в регуляции атерогенеза через хемоаттрактантный путь Т-лимфоцитов [65]. Человеческие моноциты культивировали с рекомбинантным человеческим адипонектином или без него в течение 24 часов, а затем подвергали стимуляции липополисахаридом (ЛПС) в течение 6 часов. Транскрипционное профилирование показало, что ЛПС заметно индуцирует экспрессию IP-10, I-TAC и MIG в клетках, не подвергнутых воздействию адипонектина. Преинкубация с адипонектином сильно ингибировала ЛПС-индуцированную экспрессию IP-10 (-99,1%, $p < 0,01$), I-TAC (-97,1%, $p < 0,01$) и MIG (-90,7%, $p < 0,05$) по сравнению с контролем, не получавшим адипонектин. Адипонектин ингибировал экспрессию этих хемокинов как на уровне мРНК, так и на уровне белка в зависимости от концентрации.

В естественных условиях исследования в апополипротеин-Е-дефицитных и адипонектина с двойным дефицитом (апоЕ^{-/-} APN^{-/-}) мышцах показали, что в 30 недель, плазменные уровни IP-10, ИФН- γ -индуцируемого хемокина Т-лимфоцитов, были на 44% выше у апоЕ^{-/-} APN^{-/-} мышей, чем у апоЕ^{-/-} APN^{+/+} мышей ($p < 0,05$). У мышей апоЕ^{-/-} APN^{-/-} также сформировались более выраженные атеросклеротические поражения ($p < 0,05$) и было на 63% больше CD4⁺ Т-лимфоцитов в очагах поражения в корне аорты, чем у мышей апоЕ^{-/-} APN^{+/+} ($p < 0,05$), что указывает на то, что адипонектин замедляет рекрутирование Т-лимфоцитов в развивающейся атероматозной бляшке. Это исследование подтверждает роль адипонектина как эндогенного противовоспалительного медиатора, участвующего как в приобретенном, так и во врожденном иммунитете. Эти данные не только показывают, что адипонектин снижает продукцию хемокиновых лигандов CXCR3 макрофагами человека, но и предполагают существование нового механизма, с помощью которого адипонектин может смягчать воспаление во время атерогенеза путем модуляции адаптивного иммунитета [65].

Испытание JUPITER: клиническое значение воспаления при атеросклерозе

Как отмечалось ранее, уровень маркера воспаления СРБ в крови (измеренный с помощью высокочувствительного анализа, обозначаемого hsCRP) может предсказывать будущие клинические сердечно-сосудистые события [49–50]. Статистический анализ исследования AFCAPS/TEhCAPS показал, что очевидно здоровые люди с некоторым воспалением (указываемым выше медианы СРБ), но ниже медианы уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), тем не менее, могут извлечь пользу из терапии статинами [66]. И все же до недавнего времени, у исследователей не было проспективных доказательств того, что терапия, направленная на СРБ, улучшает исходы у пациентов с уровнем ЛПНП на уровне или ниже целевых показателей для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. По этой причине исследователь Р. Ridker разработал исследование «JUPITER», чтобы перспективно проверить эту гипотезу в крупномасштабном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [67]. Пациенты без ишемической болезни сердца в анамнезе, уровень холестерина ЛПНП $< 3,4$ ммоль/л и СРБ $> 19,0$ нмоль/л случайным образом получали лечение розувастатином 20 мг ежедневно ($n=8901$) или плацебо ($n=8901$). Первичная конечная точка включала возникновение крупного сердечно-сосудистого события, определяемого как ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, процедуру артериальной реваскуляризации или подтвержденную смерть от сердечно-сосудистых причин. Вторичные конечные точки включали компоненты первичной конечной точки, анализируемые индивидуально, и смерть от любой причины. Проект исследования предусматривал проведение 2 промежуточных анализов эффективности.

Исходные характеристики не отличались между 2 группами лечения. Средний возраст составил 66 лет, и 38% испытуемых были женщинами. Кавказцы составляли 71% испытуемых; остальные испытуемые были чернокожими (12,5%) или латиноамериканцами (12,7%). Приблизительно 16% испытуемых были курильщиками, 41% имели метаболический синдром, приблизительно 11,5% имели семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и 16,6% использовали аспирин. Среднее систолическое артериальное давление составляло 134 мм рт.ст., а среднее диастолическое - 80 мм рт. ст. Средний индекс массы тела составил 28,3. В обеих группах средний уровень холестерина ЛПНП составил 2,8 ммоль/л, средний уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) - 1,3 ммоль/л, а средний уровень триглицеридов — 1,3 ммоль/л. Уровень СРБ составил 40,0 и 40,9 нмоль / л в группах розувастатина и плацебо соответственно.

На момент окончания исследования (медиана наблюдения 1,9 года; максимальное наблюдение 5,0 года) в группе розувастатина произошло 142 основных сердечно-сосудистых события по сравнению с 251 событием в группе плацебо, что представляет собой высокозначимое снижение кумулятивной частоты сердечно-сосудистых событий на 44% при терапии розувастатином (отношение рисков 0,56, 95% доверительный интервал 0,46-0,69; $p < 0,00001$). Кумулятивная частота опасных конечных точек (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) снизилась на 47% в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо ($p < 0,00001$). Участники группы розувастатина перенесли на 47% меньше процедур артериальной реваскуляризации или госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, чем те, кто получал плацебо ($p < 0,00001$). Лечение розувастатином также значительно снижало частоту встречаемости отдельных компонентов первичной конечной точки, а также заранее определенных конечных точек инсульта и венозной тромбоземболии [67–68].

Исследование JUPITER показало, что терапия статинами снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий даже у пациентов с уровнем ЛПНП значительно ниже порогового значения для лечения в соответствии с современными рекомендациями. Снижение риска сердечно-сосудистых событий в этом исследовании, основанном на повышенном уровне hsCRP, а не на повышенном уровне холестерина ЛПНП, превысило относительную пользу, наблюдавшуюся в большинстве предыдущих исследований статинов. Важно отметить, что более 6000 испытуемых, включенных в это исследование, имели СРБ > 2 мг/л в качестве единственного фактора риска. После аналогичного анализа исследований терапии статинами у пациентов с острыми коронарными событиями исследователи JUPITER стратифицировали исходы по достигнутым в ходе исследования уровням СРБ и ЛПНП. Эти данные являются еще одним доказательством того, что снижение сердечно-сосудистых событий при лечении статинами происходит как за счет снижения уровня ЛПНП, так и за счет ЛПНП-независимого противовоспалительного эффекта. Эти совпадающие результаты интервенционных исследований в области первичной и вторичной профилактики подтверждают практическую клиническую значимость воспаления при атеросклерозе.

Заключение

Согласно проведенному обзору в патофизиологии атеросклероза участвуют многочисленные воспалительные механизмы. Экспериментальные исследования на мышах и клинические исследования на людях показывают, что воспаление управляет всеми фазами атеросклероза, включая инициацию, прогрессирование и тромботические осложнения поражения. Воспаление обеспечивает общую связь между многими факторами риска развития атеросклероза и изменением биологии артерий. Модификация этих факторов риска

может принести клиническую пользу за счет уменьшения воспаления и его последствий. Появляющиеся данные клинических испытаний подтверждают использование воспалительного статуса в качестве руководства к терапии, которая может уменьшить сердечно-сосудистые события у внешне здоровых людей, которые в противном случае избегали бы обнаружения как стоящие, чтобы извлечь выгоду из лечения. Концепция воспаления при атеросклерозе появилась из области теории и лабораторных исследований и в ближайшее время может стать полезным инструментом в клинике для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы:

1. Libby P. Atherosclerosis: the new view // Scientific American. 2002. V. 286. №5. P. 46-55. <https://www.jstor.org/stable/26059682>
2. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Александров А. Г., Мазаев А. Ю., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 112-120. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>
3. Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. №59 (11). С. 66-75. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>
4. Chaulin A. M., Duplyakov D. V. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers // International Journal of Biomedicine. 2020. V. 10. №3. P. 198-205. [https://doi.org/10.21103/Article10\(3\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA3)
5. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение // Клиническая практика. 2020. Т. 11. №1. С. 112-121. <https://doi.org/10.17816/clinpract21218>
6. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Ч. 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. №2. С. 13-23. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-12002>
7. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34-41. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10015>
8. Чаулин А. М. Участие пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020. №1 (53). С. 111-128. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-1-13>
9. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. №2. С. 45-57. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-12005>
10. Чаулин А. М., Дупляков Д. В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. №4. С. 24-35. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-14004>

11. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Суворова Г. Н., Дупляков Д. В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. №5. <https://doi.org/10.17513/spno.30101>
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. 2002. V. 420. №6917. 868-874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>
13. Libby P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*. 2002. V. 105. №9. P. 1135-1143. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>
14. Mestas J., Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis // *Trends in cardiovascular medicine*. 2008. V. 18. №6. P. 228-232.. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.11.004>
15. Rader D. J., Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis // *Nature*. 2008. V. 451. №7181. P. 904-913. <https://doi.org/10.1038/nature06796>
16. Cybulsky M. I., Gimbrone M. A. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis // *Science*. 1991. V. 251. №4995. P. 788-791. <https://doi.org/10.1126/science.1990440>
17. Li H., Cybulsky M. I., Gimbrone Jr M. A., & Libby P. Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma // *The American journal of pathology*. 1993. V. 143. №6. P. 1551-1559.
18. Gu L., Okada Y., Clinton S. K., Gerard C., Sukhova G. K., Libby P., Rollins B. J. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice // *Molecular cell*. 1998. V. 2. №2. P. 275-281. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80139-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80139-2)
19. Boring L., Gosling J., Cleary M., Charo I. F. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis // *Nature*. 1998. V. 394. №6696. P. 894-897. <https://doi.org/10.1038/29788>
20. Clinton S. K., Underwood R., Hayes L., Sherman M. L., Kufe D. W., Libby P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis // *The American journal of pathology*. 1992. V. 140. №2. P. 301.
21. Rosenfeld M. E., Ylä-Herttua S., Lipton B. A., Ord V. A., Witztum J. L., Steinberg D. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans // *The American journal of pathology*. 1992. V. 140. №2. P. 291.
22. Tacke F., Alvarez D., Kaplan T. J., Jakubzick C., Spanbroek R., Llodra J., ... Lira S. A. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques // *The Journal of clinical investigation*. 2007. V. 117. №1. P. 185-194. <https://doi.org/10.1172/JCI28549>
23. Libby P., Nahrendorf M., Pittet M. J., Swirski F. K. Diversity of denizens of the atherosclerotic plaque: not all monocytes are created equal. 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783068>
24. Swirski, F. K., Libby, P., Aikawa, E., Alcaide, P., Luscinskas, F. W., Weissleder, R., & Pittet, M. J. Ly-6C^{hi} monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata // *The Journal of clinical investigation*. 2007. V. 117. №1. P. 195-205. <https://doi.org/10.1172/JCI29950>
25. An G., Wang H., Tang R., Yago T., McDaniel J. M., McGee S., ... Xia L. PSGL-1 is highly expressed on Ly-6C^{hi} monocytes and a major determinant for Ly-6C^{hi} monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice // *Circulation*. 2008. V. 117. №25. P. 3227.

26. Hansson G. K., Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword // *Nature reviews immunology*. 2006. V. 6. №7. P. 508-519. <https://doi.org/10.1038/nri1882>
27. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *New England Journal of Medicine*. 2005. V. 352. №16. P. 1685-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
28. Schulte S., Sukhova G. K., Libby P. Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis // *The American journal of pathology*. 2008. V. 172. №6. P. 1500-1508. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070776>
29. Mor A., Planer D., Luboshits G., Afek A., Metzger S., Chajek-Shaul T., ... George J. Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007. V. 27. №4. P. 893-900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272749>
30. Han S. F., Liu P., Zhang W., Bu L., Shen M., Li H., ... Jia G. L. The opposite-direction modulation of CD4+ CD25+ Tregs and T helper 1 cells in acute coronary syndromes // *Clinical immunology*. 2007. V. 124. №1. P. 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.03.546>
31. Palladino M. A., Bahjat F. R., Theodorakis E. A., Moldawer L. L. Anti-TNF- α therapies: the next generation // *Nature reviews Drug discovery*. 2003. V. 2. №9. P. 736-746. <https://doi.org/10.1038/nrd1175>
32. Kume T., Okura H., Yamada R., Kawamoto T., Watanabe N., Neishi Y., ... Yoshida K. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography // *Circulation Journal*. 2009. P. 0903310317-0903310317. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0733>
33. Kashiwagi M., Tanaka A., Kitabata H., Tsujioka H., Matsumoto H., Arita Y., ... Ikejima H. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome // *Circulation Journal*. 2009. V. 73. №7. P. 1291-1295. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0968>
34. Mach F., Sauty A., Iarossi A. S., Sukhova G. K., Neote K., Libby P., Luster A. D. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells // *The Journal of clinical investigation*. 1999. V. 104. №8. P. 1041-1050. <https://doi.org/10.1172/JCI6993>
35. Heller E. A., Liu E., Tager A. M., Yuan Q., Lin A. Y., Ahluwalia N., ... Moore K. J. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells // *Circulation*. 2006. V. 113. №19. P. 2301-2312. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605121>
36. Van Wanrooij E. J. A. et al. CXCR3 antagonist NBI-74330 attenuates atherosclerotic plaque formation in LDL receptor-deficient mice // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008. V. 28. №2. P. 251-257. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147827>
37. Mach F., Schönbeck U., Bonnefoy J. Y., Pober J. S., Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor // *Circulation*. 1997. V. 96. №2. P. 396-399. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.2.396>
38. Mach F., Schönbeck U., Sukhova G. K., Bourcier T., Bonnefoy J. Y., Pober J. S., Libby P. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997. V. 94. №5. P. 1931-1936. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.1931>

39. Amento E. P., Ehsani N., Palmer H., Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells // *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. 1991. V. 11. №5. P. 1223-1230. <https://doi.org/10.1161/01.atv.11.5.1223>
40. Hedley A. A., Ogden C. L., Johnson C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., Flegal K. M. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002 // *Jama*. 2004. V. 291. №23. P. 2847-2850. <https://doi.org/10.1001/jama.291.23.2847>
41. Shiraishi J., Kohno Y., Sawada T., Nishizawa S., Arihara M., Hadase M., ... Shigeta M. Relation of obesity to acute myocardial infarction in Japanese patients // *Circulation Journal*. 2006. V. 70. №12. P. 1525-1530. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1525>
42. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии // *Медицина в Кузбассе*. 2020. №1. С. 11-18. <https://10.24411/2687-0053-2020-10003>
43. Oda E. CRP may be superior to anthropometric markers of obesity // *Circulation Journal*. – 2007. V. 71. №8. P. 1332-1333. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1332>
44. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Дупляков Д. В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18. №1. С. 26-31. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-1-26-31>
45. Maeda K., Okubo K., Shimomura I., Mizuno K., Matsuzawa Y., Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue // *Gene*. 1997. V. 190. №2. P. 227-235. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(96\)00730-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(96)00730-5)
46. Rocha V. Z., Libby P. The multiple facets of the fat tissue // *Thyroid*. 2008. V. 18. №2. P. 175-183. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0296>
47. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *New England journal of medicine*. 1999. V. 340. №6. P. 448-454. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>
48. Yudkin J. S., Kumari M., Humphries S. E., Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? // *Atherosclerosis*. 2000. V. 148. №2. P. 209-214. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00463-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00463-3)
49. Libby P., Ridker P. M. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. 1999. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.11.1148>
50. Lemieux I., Pascot A., Prud'homme D., Alméras N., Bogaty P., Nadeau A., ... Després J. P. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. V. 21. №6. P. 961-967. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.6.961>
51. Weisberg S. P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R. L., Ferrante A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *The Journal of clinical investigation*. 2003. V. 112. №12. P. 1796-1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
52. Xu H., Barnes G. T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C. J., ... Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // *The Journal of clinical investigation*. 2003. V. 112. №12. P. 1821-1830. <https://doi.org/10.1172/JCI19451>
53. Wu H., Ghosh S., Perrard X. D., Feng L., Garcia G. E., Perrard J. L., ... Ballantyne C. M. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity // *Circulation*. 2007. V. 115. №8. P. 1029. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379>

54. Kintscher U., Hartge M., Hess K., Foryst-Ludwig A., Clemenz M., Wabitsch M., ... Hauner H. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008. V. 28. №7. P. 1304-1310. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165100>

55. Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., ... Mathis D. (Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters // *Nature medicine*. 2009. V. 15. №8. P. 930-939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>

56. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., ... Yoshimura K. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity // *Nature medicine*. 2009. V. 15. №8. P. 914-920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>

57. Rocha V. Z. et al. Interferon- γ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity // *Circulation research*. 2008. V. 103. №5. P. 467-476. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.177105>

58. Hu E., Liang P., Spiegelman B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity // *Journal of biological chemistry*. 1996. V. 271. №18. P. 10697-10703. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>

59. Scherer P. E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // *Journal of Biological chemistry*. 1995. V. 270. №45. P. 26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>

60. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1) // *Biochemical and biophysical research communications*. 1996. V. 221. №2. P. 286-289. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0587>

61. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1) (Reprinted from *BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS*, vol 221, pg 286-289, 1996) // *Biochemical and biophysical research communications*. 2012. V. 425. №3. P. 556-559. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.023>

62. Shibata R., Ouchi N., Murohara T. Adiponectin and Cardiovascular Disease // *Circulation Journal*. 2009. V.73. №4. P. 608-614. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0057>

63. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J. I., ... Kuriyama H. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochemical and biophysical research communications*. 1999. V. 257. №1. P. 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.024>

64. Okamoto Y., Folco E. J., Minami M., Wara A. K., Feinberg M. W., Sukhova G. K., ... Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome // *Clinical science*. 2006. V. 110. №3. P. 267-278. <https://doi.org/10.1042/CS20050182>

65. Okamoto Y., Folco E. J., Minami M., Wara A. K., Feinberg M. W., Sukhova G. K., ... Libby P. inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherosclerosis // *Circulation research*. 2008. V. 102. №2. P. 218-225. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.164988>

66. Ridker P. M., Rifai N., Clearfield M., Downs J. R., Weis S. E., Miles J. S., Gotto Jr A. M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *New England Journal of Medicine*. 2001. V. 344. №26. P. 1959-1965. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442601>

67. Ridker P. M., Cook N. R. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease // *The Lancet*. 2013. V. 382. №9907. P. 1762-1765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>

68. Glynn R. J., Danielson E., Fonseca F. A., Genest J., Gotto Jr A. M., Kastelein J. J., ... Nordestgaard B. G. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism // *New England Journal of Medicine*. 2009. V. 360. №18. P. 1851-1861. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900241>

References:

1. Libby, P. (2002). Atherosclerosis: the new view. *Scientific American*, 286(5), 46-55. <https://www.jstor.org/stable/26059682>

2. Chaulin, A., Karslyan, L., Aleksandrov, A., Mazaev, A., Grigorieva, E., & Nurbaltaeva, D. (2019). The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Atherosclerosis Development. *Bulletin of Science and Practice*, 5(5), 112-120. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15>

3. Chaulin, A. M., Karslyan, L. S., Bazyuk, E. V., Nurbaltaeva, D. A., & Duplyakov, D. V. (2019). Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*, 59(11). 66-75. (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>

4. Chaulin, A. M., & Duplyakov, D. V. (2020). MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine*, 10(3), 198-205. [https://doi.org/10.21103/Article10\(3\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA3)

5. Chaulin, A. M., Grigoryeva, Y. V., & Duplyakov, D. V. (2020). Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: general factors, pathophysiological mechanisms and clinical significance. *Journal of Clinical Practice*, 11(1), 112-121. (in Russian). <https://doi.org/10.17816/clinpract21218>

6. Chaulin, A. M., & Duplyakov, D. V. (2019). Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*, 7(2), 13-23. (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-12002>

7. Chaulin, A. M., Grigoryeva, Yu. V., & Duplyakov, D. V. (2020). Modern views about the pathophysiology of atherosclerosis. part 1. the role of impaired lipid metabolism and endothelial dysfunction (literature review). *Medicine in Kuzbass*, 19(2), 34-41. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10015>

8. Chaulin, A. M. (2020). The involvement proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 in the pathogenesis of atherosclerosis (literature review). University proceedings. Volga region. *Medical sciences*, (1(53)), 111-128. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2020-1-13>

9. Chaulin, A. M., Duplyakov, D. V. (2019). PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*, 7(2), 45-57. (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-12005>

10. Chaulin, A. M., & Duplyakov, D. V. (2019). PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*, 7(4), 24-35. (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-14004>

11. Chaulin, A. M., Grigoreva, Yu. V., Suvorova, G. N., & Duplyakov, D. V. (2020). Methods for modeling atherosclerosis in rabbits. *Modern problems of science and education*, (5). <https://doi.org/10.17513/spno.30101>
12. Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868-874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>
13. Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135-1143. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>
14. Mestas, J., & Ley, K. (2008). Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine*, 18(6), 228-232. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.11.004>
15. Rader, D. J., & Daugherty, A. (2008). Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*, 451(7181), 904-913. <https://doi.org/10.1038/nature06796>
16. Cybulsky, M. I., & Gimbrone, M. A. (1991). Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251(4995), 788-791. <https://doi.org/10.1126/science.1990440>
17. Li, H., Cybulsky, M. I., Gimbrone Jr, M. A., & Libby, P. (1993). Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *The American journal of pathology*, 143(6), 1551-1559.
18. Gu, L, Okada, Y, Clinton, S. K., & al. (1998). Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell.*, 2(2), 275-281. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80139-2](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80139-2)
19. Boring, L., Gosling, J., Cleary, M., & Charo, I. F. (1998). Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*, 394(6696), 894-897. <https://doi.org/10.1038/29788>
20. Clinton, S. K., Underwood, R., Hayes, L., Sherman, M. L., Kufe, D. W., & Libby, P. (1992). Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *The American journal of pathology*, 140(2), 301.
21. Rosenfeld, M. E., Ylä-Herttua, S., Lipton, B. A., Ord, V. A., Witztum, J. L., & Steinberg, D. (1992). Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *The American journal of pathology*, 140(2), 291.
22. Tacke, F., Alvarez, D., Kaplan, T. J., Jakubzick, C., Spanbroek, R., Llodra, J., ..., & Lira, S. A. (2007). Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *The Journal of clinical investigation*, 117(1), 185-194. <https://doi.org/10.1172/JCI28549>
23. Libby, P., Nahrendorf, M., Pittet, M. J., & Swirski, F. K. (2008). Diversity of denizens of the atherosclerotic plaque: not all monocytes are created equal. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783068>
24. Swirski, F. K., Libby, P., Aikawa, E., Alcaide, P., Luscinskas, F. W., Weissleder, R., & Pittet, M. J. (2007). Ly-6C hi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *The Journal of clinical investigation*, 117(1), 195-205. <https://doi.org/10.1172/JCI29950>
25. An, G., Wang, H., Tang, R., Yago, T., McDaniel, J. M., McGee, S., ..., & Xia, L. (2008). PSGL-1 is highly expressed on Ly-6Chi monocytes and a major determinant for Ly-6Chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice. *Circulation*, 117(25), 3227.
26. Hansson, G. K., & Libby, P. (2006). The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature reviews immunology*, 6(7), 508-519. <https://doi.org/10.1038/nri1882>

27. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
28. Schulte, S., Sukhova, G. K., & Libby, P. (2008). Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis. *The American journal of pathology*, 172(6), 1500-1508. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070776>
29. Mor, A., Planer, D., Luboshits, G., Afek, A., Metzger, S., Chajek-Shaul, T., ..., & George, J. (2007). Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(4), 893-900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272749>
30. Han, S. F., Liu, P., Zhang, W., Bu, L., Shen, M., Li, H., ..., & Jia, G. L. (2007). The opposite-direction modulation of CD4+ CD25+ Tregs and T helper 1 cells in acute coronary syndromes. *Clinical immunology*, 124(1), 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.03.546>
31. Palladino, M. A., Bahjat, F. R., Theodorakis, E. A., & Moldawer, L. L. (2003). Anti-TNF- α therapies: the next generation. *Nature reviews Drug discovery*, 2(9), 736-746. <https://doi.org/10.1038/nrd1175>
32. Kume, T., Okura, H., Yamada, R., Kawamoto, T., Watanabe, N., Neishi, Y., ..., & Yoshida, K. (2009). Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Circulation Journal*, 0903310317-0903310317. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0733>
33. Kashiwagi, M., Tanaka, A., Kitabata, H., Tsujioka, H., Matsumoto, H., Arita, Y., ..., & Ikejima, H. (2009). Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *Circulation Journal*, 73(7), 1291-1295. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0968>
34. Mach, F., Sauty, A., Iarossi, A. S., Sukhova, G. K., Neote, K., Libby, P., & Luster, A. D. (1999). Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *The Journal of clinical investigation*, 104(8), 1041-1050. <https://doi.org/10.1172/JCI6993>
35. Heller, E. A., Liu, E., Tager, A. M., Yuan, Q., Lin, A. Y., Ahluwalia, N., ..., & Moore, K. J. (2006). Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation*, 113(19), 2301-2312. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605121>
36. Van Wanrooij, E. J., de Jager, S. C., van Es, T., de Vos, P., Birch, H. L., Owen, D. A., ..., & Kuiper, J. (2008). CXCR3 antagonist NBI-74330 attenuates atherosclerotic plaque formation in LDL receptor-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(2), 251-257. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147827>
37. Mach, F., Schönbeck, U., Bonnefoy, J. Y., Pober, J. S., & Libby, P. (1997). Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*, 96(2), 396-399. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.2.396>
38. Mach, F., Schönbeck, U., Sukhova, G. K., Bourcier, T., Bonnefoy, J. Y., Pober, J. S., & Libby, P. (1997). Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(5), 1931-1936. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.1931>
39. Amento, E. P., Ehsani, N., Palmer, H., & Libby, P. (1991). Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth

muscle cells. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*, 11(5), 1223-1230. <https://doi.org/10.1161/01.atv.11.5.1223>

40. Hedley, A. A., Ogden, C. L., Johnson, C. L., Carroll, M. D., Curtin, L. R., & Flegal, K. M. (2004). Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Jama*, 291(23), 2847-2850. <https://doi.org/10.1001/jama.291.23.2847>

41. Shiraishi, J., Kohno, Y., Sawada, T., Nishizawa, S., Arihara, M., Hadase, M., ..., & Shigeta, M. (2006). Relation of obesity to acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circulation Journal*, 70(12), 1525-1530. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1525>

42. Chaulin, A. M., Grigoryeva, Yu. V., & Duplyakov, D. V. (2020). The Participation of Catecholamines in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. *Medicine in Kuzbass*, (1), 11-18. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10003>

43. Oda, E. (2007). CRP may be superior to anthropometric markers of obesity. *Circulation Journal*, 71(8), 1332-1333. <https://doi.org/10.1253/circj.71.1332>

44. Chaulin, A. M., Grigoryeva, Yu. V., & Duplyakov, D. V. (2020). Comorbidity: chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Practical medicine*, 18(1), 26-31. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-1-26-31>

45. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Mizuno, K., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1997). Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene*, 190(2), 227-235. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(96\)00730-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(96)00730-5)

46. Rocha, V. Z., & Libby, P. (2008). The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid*, 18(2), 175-183. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0296>

47. Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*, 340(6), 448-454. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>

48. Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., & Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 148(2), 209-214. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00463-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00463-3)

49. Libby, P., & Ridker, P. M. (1999). Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.11.1148>

50. Lemieux, I., Pascot, A., Prud'homme, D., Alméras, N., Bogaty, P., Nadeau, A., ... & Després, J. P. (2001). Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 21(6), 961-967. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.6.961>

51. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1796-1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>

52. Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., ... & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1821-1830. <https://doi.org/10.1172/JCI19451>

53. Wu, H., Ghosh, S., Perrard, X. D., Feng, L., Garcia, G. E., Perrard, J. L., ... & Ballantyne, C. M. (2007). T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*, 115(8), 1029. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379>

54. Kintscher, U., Hartge, M., Hess, K., Foryst-Ludwig, A., Clemenz, M., Wabitsch, M., ... & Hauner, H. (2008). T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose

tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(7), 1304-1310. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.165100>

55. Feuerer, M., Herrero, L., Cipolletta, D., Naaz, A., Wong, J., Nayer, A., ... & Mathis, D. (2009). Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nature medicine*, 15(8), 930-939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>

56. Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., ..., & Yoshimura, K. (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature medicine*, 15(8), 914-920. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>

57. Rocha, V. Z., Folco, E. J., Sukhova, G., Shimizu, K., Gotsman, I., Vernon, A. H., & Libby, P. (2008). Interferon- γ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circulation research*, 103(5), 467-476. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.177105>

58. Hu, E., Liang, P., & Spiegelman, B. M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *Journal of biological chemistry*, 271(18), 10697-10703. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>

59. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological chemistry*, 270(45), 26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>

60. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochemical and biophysical research communications*, 221(2), 286-289. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0587>

61. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (2012). cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1) (Reprinted from *Biochemical and biophysical research communications*, v. 221, p. 286-289, 1996). *Biochemical and biophysical research communications*, 425(3), 556-559. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.023>

62. Shibata, R., Ouchi, N., & Murohara, T. (2009). Adiponectin and Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*, 73(4), 608-614. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0057>

63. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J. I., ..., & Kuriyama, H. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, 257(1), 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.024>

64. Okamoto, Y., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Libby, P. (2006). Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clinical science*, 110(3), 267-278. <https://doi.org/10.1042/CS20050182>

65. Okamoto, Y., Folco, E. J., Minami, M., Wara, A. K., Feinberg, M. W., Sukhova, G. K., ... & Libby, P. (2008). Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. *Circulation research*, 102(2), 218-225. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.164988>

66. Ridker, P. M., Rifai, N., Clearfield, M., Downs, J. R., Weis, S. E., Miles, J. S., & Gotto Jr, A. M. (2001). Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New England Journal of Medicine*, 344(26), 1959-1965. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442601>

67. Ridker, P. M., & Cook, N. R. (2013). Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *The Lancet*, 382(9907), 1762-1765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>

68. Glynn, R. J., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto Jr, A. M., Kastelein, J. J., ..., & Nordestgaard, B. G. (2009). A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 360(18), 1851-1861. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900241>

Работа поступила
в редакцию 12.09.2020 г.

Принята к публикации
17.09.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. Воспаление при атеросклерозе: от теории к практике // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №10. С. 186-205. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>

Cite as (APA):

Chaulin, A., & Grigoryeva, Ju. (2020). Inflammation in Atherosclerosis: From Theory to Practice. *Bulletin of Science and Practice*, 6(10), 186-205. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/59/21>